

Vergleichende Untersuchungen
über die klinische Bedeutung
einer Kombination
von Tetracyclin-Oleandomycin
(Sigmamycin)

Renate Wendleder

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE KLINISCHE BEDEUTUNG EINER KOMBINATION
VON
TETRACYCLIN - OLEANDOMYCIN
(Sigmamycin)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Renate Wendleder

aus

Wuppertal

München 1959



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. G. D ö r i n g

Dekan: Professor Dr. K. K o l l e

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1959

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0090

I N H A L T

	<u>Seite</u>
Die Aera der Antibiotica	1
Anforderungen an ein Antibioticum	2
Resistenzproblem	3
Die Einzelkomponenten des Sigmamycin:	4
Tetracyclin	4
Oleandomycin	5
Sigmamycin	6
Untersuchungen und Auswertungen:	
Tabelle I: Fieberhafte Aborte	11
Tabelle II: Adnexerkrankungen	14
Tabelle III: Operative Fälle	19
Tabelle IV: Mastitis	21
Schlußfolgerung	23
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	25
Lebenslauf	

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE KLINISCHE BEDEUTUNG EINER KOMBINATION
VON
TETRACYLIN - OLEANDOMYCIN
(Sigmamycin)

Vor der Zeit Ehrlichs konnten bakterielle Infektionen nie gezielt angegangen werden. Dann aber lernte man es, die Mikroorganismen mit physikalischen Wirkstoffen, Pflanzenextrakten und Drogen selektiv im Organismus in ihrer Vermehrung zu hemmen, teilweise sogar abzutöten. Im Rahmen dieser Chemotherapie fand man 1935 die ersten Sulfonamide. Die ausgezeichneten Erfolge mit diesen Präparaten, die eine Beherrschung aller Infektionen erwarten ließen, gingen jedoch bei längerer Verwendung der inzwischen an Zahl stark angewachsenen Sulfonamidderivaten zurück. Es zeigte sich hierbei, daß die Bakterien Eigenschaften erlangen können, die sie gegen das angewandte Chemotherapeutikum unempfindlich machen. Eigenschaften, die wir heute unter dem Begriff "Resistentwerden" zusammenfassen. So kam es z.B., daß Infektionen, die anfangs zu 98 % mit Sulfonamiden beherrschbar waren, Jahre später nur noch mit einem Prozentsatz von 10 bis 15 % erfolgreich angegangen werden konnten.

In dieser bereits schwierigen Situation gelang den Forschern des Oxfordkreises 1939 die Reindarstellung und Anreicherung des von Fleming zehn Jahre zuvor entdeckten Penicillins. Damit wurde eine neue Ära eingeleitet, die Ära der Antibiotica.

Die Antibiotica entstammen der belebten Welt verschiedener Pilze, Bakterien, Actinomyceten, Flechten, Algen und höheren Pflanzen. Sie sind chemisch definierbare Substanzen. Von einigen weiß man die chemische Strukturformel, von anderen nur die Bruttoformel (Heilmeyer).

Ihre antibakterielle Wirkung besteht in der Hemmung des Wachstums oder gar in der Vernichtung von Bakterien und anderen Mikroorganismen in minimaler Konzentration (Wachsmann). Wirken sie bakteriostatisch, so wird die Vermehrung der Erreger nach einer gewissen Latenzzeit gehemmt und können bakteriozide Konzentrationen im Blut erreicht werden, so werden die Erreger abgetötet. Subtherapeutische Konzentrationen können nach Garrod sogar Wachstumstimulierungen bewirken.

Vor der Verordnung eines Antibioticums ist eine exakte Diagnosestellung abso-

lut notwendig, wobei die Schwere und Art der Infektion den Ausschlag für die Anwendung eines bestimmten Präparates gibt. Neben dem Nachweis der Krankheitserreger ist oft auch ein Antibiotogramm (Empfindlichkeitsprüfung der Erreger gegenüber Antibiotica) eine wichtige Grundlage für eine gezielte rationelle Chemotherapie.

Nach Heilmeyer muß ein Antibioticum folgende Anforderungen erfüllen:

1. hohe bakteriozide, bzw. bakteriostatische Wirksamkeit und therapeutisch erreichbare Konzentrationen im Modellversuch;
2. wirksame und möglichst konstante Serumkonzentrationen mit rascher Resorption und langsamer Exkretion;
3. geringe Toxizität im Verhältnis zum Wirkungsgrad. Hoher Reinheitsgrad, so daß Nebenerscheinungen durch Verunreinigung unmöglich sind. Geringe Sensibilisierung.
4. Da die Inaktivierung der Antibiotica durch Bindung an Plasmaproteine möglich ist, ist der Grad und die Intensität der Bindung an Eiweißkörper wichtig für den therapeutischen Effekt. Der pH-Wert des Antibioticums soll mit dem pH-Wert des Blutes, der Körperflüssigkeit und des Gewebes möglichst übereinstimmen.
5. Hohe Stabilität der verschiedenen Darreichungsformen.
6. Möglichst geringe Resistenzentwicklung.

Wir unterscheiden zwischen primärer Resistenz - das ist die natürliche Unempfindlichkeit einzelner Keime gegenüber bestimmten Antibiotica - und erworbener Resistenz, einer Resistenzsteigerung, die durch Auftreten resistenter Varianten im Verlaufe der Chemotherapie bedingt ist.

Heilmeyer stellt folgende Grundgesetze der Resistenz auf:

1. Gesetz der Population.
Jede Population besteht aus einer Mehrzahl empfindlicher Keime und einem Bruchteil resistenter Mutanten. Es gibt also keine reine genetisch einheitliche Kultur.
2. Phänomen der Resistenzentwicklung.
Dieses hängt von folgenden Faktoren ab:
 - a) Erregerart, Anzahl, physiologisches Verhalten, Proliferationsgeschwindigkeit der Keime.
 - b) Kontakt mit dem Antibioticum.

3. Gesetz der Dominanz.

Die Merkmale eines Bakterienstammes entsprechen dem Durchschnittswert der Eigenschaften aller Keime. Ist der Selektionsvorteil resistenter Mutationen von bestimmter Größe (etwa bei 10 %), dann verhält sich die Erregerpopulation entsprechend resistent.

4. Gesetz der Konstanz.

Resistente bleiben Resistente.

5. Resistenzverlust.

Dieses Gesetz spricht gegen Nr. 4, konnte aber gegen Penicillin, Breitbandantibiotica und Tuberkulostatika beobachtet werden.

6. Gesetz der Spezifität.

Die Resistenzeigenschaft von Erregern ist streng spezifisch gegen einzelne Antibiotica gerichtet.

7. Phänomen der gekreuzten Resistenz.

Stimmen die Chemotherapeutica in ihrer Wirkungsweise überein, so verliert Gesetz Nr. 6 seine Gültigkeit, und es kann eine gekreuzte Resistenz beobachtet werden.

8. Gesetz der Hemmung der Resistenzentwicklung.

Es ist bedingt durch Kombination von Antibiotica mit verschiedenen Angriffspunkten.

Die eingehende Behandlung der Resistenzfrage ist deshalb so wichtig, weil sie das schwierigste therapeutische Problem in der weit verbreiteten Anwendung der Antibiotica ist. Konnte man zu Beginn der Penicillintherapie z.B. die Staphylokokkeninfektion mit 90 %iger Sicherheit mit Penicillin erfolgreich behandeln, so sind heute durch den jahrelangen Penicillingebrauch die meisten empfindlichen Stämme dieser Erreger ausgerottet und durch weniger empfindliche ersetzt worden. Die Versagerquote beträgt heute 50 bis 60 % (Hesse). Dieses überraschende Versagen der Antibiotica findet man aber auch, außer bei den Staphylokokken, bei den gramnegativen Erregern. Und da, wie Henry Welch sagt, jeder von uns "von der Wiege bis zum Grabe" die Bekanntschaft wenigstens eines Antibioticums macht, werden immer mehr Keime resistent werden, wenn nicht ein Medikament gefunden wird, das seine antibakterielle Wirksamkeit nahezu nicht verliert.

Anfangs versuchte man die Lösung des Resistenzproblems durch die Herstellung neuer Antibiotica zu finden. Auf das Penicillin mit seinem engen Wirkungsbereich folgten die sogenannten Breitspektrumantibiotica: das Streptomycin,

das Chloramphenicol und schließlich die Tetracycline. Ihr Wirkungsbereich erstreckt sich auf grampositive, gramnegative Bakterien, Rickettsien, große Viren.

Es trat nun ein Wettlauf zwischen der Neuproduktion von Antibiotica und Resistenzwerdung der Erreger ein, der, wie es in letzter Zeit scheint, zugunsten der Mikroorganismen entschieden werden muß. Um der Schwierigkeit der Lage zu begegnen, bedient man sich heute geeigneter Antibiotica-Kombinationen. Diese neue Phase der Kombinationstherapie wurde mit Penicillin-Streptomycin begonnen. 1956 wurde von der Firma Pfizer ein weiteres Präparat in den Handel gebracht, das Sigmamycin. Während seiner klinischen Erprobung trug es den Decknamen PA 775.

Sigmamycin besteht zu zwei Teilen aus dem Antibioticum Tetracyclin und zu einem Teil aus dem Antibioticum Oleandomycin.

Tetracyclin wurde während der Strukturaufklärung von Oxytetracyclin 1952 gefunden. Stephen und Mitarbeiter aus dem Labor der Firma Pfizer und Professor Woodward von der Harvard-Universität haben zuerst über seine Eigenschaften berichtet. Es ist ein kristallisches Antibioticum, das gewonnen wird durch katalytische Hydrierung von Chlortetracyclin und durch Fermentation aus verschiedenen Streptomyces-Arten.

Chemie.

Seine chemische Struktur ist verwandt mit der des Oxytetracyclin (Terramycin) und der des Chlortetracyclin (Aureomycin). Sie alle haben, wie ihr Name schon sagt, ein gemeinsames Grundskelett: Viererringe, die sich durch das Fehlen oder Vorhandensein eines O- bzw. Cl-Atoms unterscheiden.

Pharmakologie.

Resorption: Tetracyclin wird leicht vom Magen- und Darmkanal resorbiert. Die therapeutisch wirksamen Blutkonzentrationen werden bei Dosen von 250 bis 500 mg schnell erreicht, und es kann nach 24 Stunden noch im Blut nachgewiesen werden.

Diffusion: Die Diffusion in das Gewebe und die Körperflüssigkeiten erfolgt leicht.

Exkretion: Nach zwei Stunden wird es in hohen Konzentrationen in Urin und Galle gefunden.

Bakteriologie.

Die in vitro Versuche ergaben ähnliche Erfolge wie bei Oxytetracyclin.

Tetracyclin greift die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie Rickettsien, Spirochäten, Aktinomyceten, verschiedene große Virusarten, die *Entamoeba histolytica*, den *Enterobius vermicularis* an. Nur ein Teil der Stämme von *B. pyocyaneus* ist empfindlich gegenüber Tetracyclin, während *B. proteus* nicht empfindlich ist. Es wirkt bakteriostatisch. Die Resistenzentwicklung ist langsam und schrittweise, wie sie vom Penicillin her bekannt ist. Kreuzresistenz zwischen Tetracyclin, Oxytetracyclin und Chlor-tetracyclin besteht.

Nebenwirkungen.

Die Verträglichkeit ist im allgemeinen sehr gut. Nausea und Erbrechen werden gelegentlich bei oraler Gabe beobachtet. Knörr und Lohss zeigen, wie gute therapeutische Wirkungen und Nebenerscheinungen zusammenliegen können. Sie beschrieben Schädigungen an den Schleimhäuten des Intestinaltraktes (nekrotisierende Entzündungen, Diarrhoen), die auch von anderen Forschern wie Rossi, Meier, Senn, Reiner, Schlesinger etc. auf die Tetracyclintherapie zurückgeführt werden. Man sucht die Erklärung in einer Superinfektion mit resistenten Staphylokokken (Gardner, Williams), oder in einem Überwuchern von Pilzen oder *Proteus* (Petzold) nach Zerstörung der physiologischen Darmflora. Durchfall, Meteorismus, Kollapsneigung, Somnolenz und steiler Temperaturanstieg werden von Knörr und Lohss als Alarmsignale bezeichnet, die mit einem Absetzen des Antibioticums, Gaben von Vitamin B und Colibakterien, sowie Joghurtkonzentraten und einer Substitutionstherapie beantwortet werden sollen. Allerdings spielte bei diesen Komplikationen die reduzierte Widerstandskraft der Patienten eine wichtige Rolle.

Oleandomycin.

Es wurde 1954 in den USA von Pettinga und Mitarbeitern aus einem Stamm von *Streptomyces antibioticus* gewonnen. Zuerst haben Sobin und Ross klinische und pharmakologische Arbeiten über dieses neue Antibioticum veröffentlicht, das ähnliche Eigenschaften wie die Erythromycin-Carbomycin-Gruppe besitzt. Bei Pfizer wurde es von Parke, Davis und Mitarbeitern und von Hoffmann, La Roche (Basel) bearbeitet.

Eigenschaften.

Das Oleandomycin ist ein basisches Antibioticum, das von den anderen Antibiotica zu unterscheiden ist durch Papierchromatographie, Infrarotspektren, dem Schmelzpunkt von 125 bis 128⁰, der optischen Drehung in Methanol (α)_D, - 54 Grad und der Stabilität in sauren Lösungen. Oleandomycin redu-

ziert Fehlingsche Lösung sehr langsam und gibt einen positiven Tollenstest. In Wasser gelöst verändert es seine antibakterielle Aktivität nicht; auch wenn es 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur einem pH 2,2, pH 5, pH 7 und pH 9 ausgesetzt ist oder 18 Stunden einem Vacuum von 100⁰, verliert es nicht an Wirksamkeit. Therapeutisch zur Anwendung kommt Oleandomycinphosphat.

Chemie.

Die chemische Konstitution ist noch nicht bekannt. Die Summenformel lautet $C_{35}H_{63}NO_{12}$.

Pharmakologie.

Resorption: Verabreichung von therapeutischen Dosen in vier- bis sechsstündigen Abständen ergibt schnell eine gleichmäßige, antibakteriell wirksame Blutkonzentration.

Diffusion: Es ist nicht an Serumeiweiß gebunden und diffundiert sehr schnell ins Gewebe und in die Körperflüssigkeiten. Z.B. bei einmaliger oraler Gabe von Oleandomycinphosphat ist der Serumwert niedriger als bei der gleichen Menge Tetracyclin. Die schnellere Diffusion ins Gewebe erklärt das. Hohe Konzentrationen sind in der Galle und im Urin nachweisbar, z.B. sind nach acht Stunden 20% der oralen Gabe im Urin.

Exkretion: Die Ausscheidung erfolgt teilweise durch den Stuhl (Abdel, Corbin, Prigot).

Bakteriologie.

Breites Wirkungsspektrum. Oleandomycin ist wirksam gegen grampositive Bakterien (vor allem Staphylokokken, Streptokokken, einigen Mycobakterien - nicht Tbc -), sowie gramnegative Bakterien wie Neisseria, Hämophilus und Brucella. Außerdem wurde in vitro eine Aktivität gegen verschiedene Rickettsien, einigen Protozoen und großen Virusarten festgestellt.

Oleandomycin ist unwirksam gegen Aerobacter aerogenes, E.coli, Proteus vulgaris, Ps. aeruginosa, Salmonella typhosa, Salmonella paratyphie, Shigella paradysenteriae, Klebsiella pneumoniae, Hefen und Pilze.

Es ist besonders wirksam gegen Staphylokokken, die gegen Penicillin, Streptomycin, Polymyxin B, Bacitracin, Novobiocin, Chloramphenicol und Tetracycline bereits resistent waren. 80 bis 90 % der Staphylokokken, die gegen Erythromycin resistent waren, wurden nach Kane, Needham, Geraci von Oleandomycin angegriffen. Die meisten Stämme von Mikrokokkus

pyogenes sind sensibel gegen Oleandomycin, wenn sie nicht vorher mit Erythromycin in Berührung kamen. Die Grenzen der Kreuzresistenz sind noch nicht klar. (Kane, Needham, Geraci). Die Wirkung von Oleandomycin ist bakteriostatisch. Ein Resistenzanstieg, der schrittweise je nach Anzahl der Passagen war, wurde im Laboratorium beobachtet.

Nebenwirkungen.

Diese traten sehr selten auf. Ganz vereinzelt wurden Brechreiz oder Erbrechen beobachtet, fast nie Allergien. Die Unwirksamkeit gegen die gramnegative Darmflora bringt keine Darmstörungen. Keine Toxizität wurde bei Tieren beobachtet, denen 300 mg Oleandomycin pro kg Körpergewicht fünf Tage lang in einer Woche 6 bis 9 Wochen lang gegeben wurde (Baadj, Corbin, Prigot).

Die Kombination nun von Oleandomycin und Tetracyclin im Verhältnis 1 : 2 ergab **Sigmamycin**.

Es ist das erste Multispektrumantibioticum mit synergistischem Effekt (Winton und Mitarbeiter, Brodhage), d.h., daß sich die Eigenschaften der einzelnen Komponenten nicht nur addieren, sondern in Tierversuchen konnte man 30% höhere therapeutische Aktivität testen als die Summation der Einzelkomponente ergab (Kane). Die synergistische Aktivität (English, Bridge, Halsema, Carlozzi) richtete sich in vitro (Fairbrother und Mitarbeiter) wie in vivo besonders gegen antibiotica-wenig-empfindliche oder gegen eine Teilkomponente dieses Präparates - besonders gegen Tetracyclin - schon resistent gewordene Staphylokokken und Streptokokken, aber auch gegen andere grampositive Erreger wie Pneumokokken, Diphteriebakterien und B.subt., sowie dem gramnegativen Erreger der Cholera asiatica, das Vibrio coma. Einen Anhaltspunkt für einen biologischen Antagonismus zwischen den Substanzen des Sigmamycin fand man nicht, wohl aber eine Steigerung der direkten bakteriellen Wirksamkeit. Ein weiterer Vorzug von Sigmamycin ist die verzögerte Resistenzentwicklung. (Lacaille, Prigot; Carter, Maley; Winton, Chessrow; Brodhage). Kane fand, daß bei 19 Passagen von empfindlichen Mikrokokken gegenüber Tetracyclin eine 1200 fache Abnahme, gegen Oleandomycin eine 525fache und gegen Sigmamycin nur eine 4fache Abnahme der Aktivität zu beobachten war. Es ist sehr wichtig, daß die Entwicklung resistenter Keime während der Behandlung weitgehend verhindert wird, weil bei chronischen Krankheiten eine lange Therapie erforderlich ist, und akute Infektionen oft durch Keime verursacht werden, die sich schnell an die Antibiotica gewöhnen, durch die sie angegriffen werden, wenn sie nicht durch

hochwirksame Medikamente abgetötet werden. Finden wir doch heute schon viele resistente Keime auf den Schleimhäuten des Nasen- und Rachenraums von Ärzten und Pflegepersonal, die noch nicht mit Antibiotica behandelt worden sind und nur durch die Umgebung resistent geworden sind.

Chemie.

Sigamycin setzt sich zusammen aus 67% Tetracyclin in Form einer freien Base und 33% Oleandomycin als phosphorsaures Salz.

Bakteriologie.

Auf Grund der Wirksamkeit seiner Komponenten ist es ein Doppelspektrum-Antibioticum. Kane nennt es sogar ein Multispektrum-Antibioticum mit synergistischem Effekt. Es wirkt bakteriostatisch und deshalb soll es noch 24 Stunden nach Rückgang der klinischen Symptome wie Fieber, Entzündungen etc. gegeben werden.

Pharmakologie.

Resorption: Bei einmaliger oraler Gabe von 600 mg war die Blutkonzentration beim Menschen nach vier Stunden am höchsten. Die Serumwerte beim Affen waren z.B. geringer als beim Hund. Die menschlichen Werte stimmen mit denen des Hundes überein.

Diffusion: erfolgt sehr schnell in die Körperflüssigkeiten.

Exkretion: schnell hohe Konzentration in Urin und Galle.

Nebenwirkungen.

Die Verträglichkeit ist sehr gut. Auch nach vierwöchiger Gabe traten keine Beschwerden auf. Durch Reduzierung des Tetracyclinanteils wurde eine bessere Verträglichkeit erzielt. Im Tierversuch traten auch nach monatelangen Gaben keine toxischen Schädigungen oder pathologische Veränderungen am Gewebe auf. (J.A. Kaiser und Mitarbeiter).

Anwendung.

Sigamycin soll wegen seines breiten Wirkungsspektrums dort verordnet werden, wo ein Erregernachweis nicht möglich ist oder nicht abgewartet werden kann, wenn die Erreger bereits vor der Therapie eine Resistenz gegen Antibiotica aufweisen oder sich eine Resistenz entwickelt hat (Hager und Scheffler). Eine Resistenzbestimmung ist immer anzustreben. Sigamycin soll nur unter ärztlicher Kontrolle gegeben werden, da es auch hier zum Überwuchern von unempfindlichen Mikroorganismen - besonders Monilen - kommen kann.

Dosierung.

Sie ist abhängig von der Schwere der Infektion, von Alter und Gewicht des Kranken. Nach unseren Erfahrungen genügt durchschnittlich die Gabe von 1,5 g pro die. Bei schwersten Infektionen ist eine Erhöhung wegen der guten Verträglichkeit durchaus möglich. Um eine gleichmäßige Blutkonzentration zu erzielen, soll die Tagesdosis auf vier Einzelportionen in sechsstündlichen Abständen verteilt werden. Sie wird entweder per os in Form von Gelatinekapseln zu je 250 mg oder parenteral durch zweimal 500 mg i.v. erreicht.

Die mir gestellte Aufgabe ist es, das an der I. Universitäts-Frauenklinik München mit Sigmamycin behandelte Krankengut mit dem zu vergleichen, das nur mit reinem Tetracyclin, Erythromycin oder einer Penicillin-Streptomycin-Kombination behandelt wurde.

Die Untersuchungen beschränkten sich auf den gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich, streiften das operative Gebiet und die Mastitis puerperalis. Die Auswertung erfolgte, wie dies auch von Gross, Knörr und Lohss etc. beschrieben worden ist, nach folgenden Gesichtspunkten:

Es ist das Durchschnittsalter der Patientinnen, die Behandlungsdauer, die Zeit bis zur Entfieberung, die Dauer des Klinikaufenthaltes sowie die Dosis jeweils im Gesamten und im Mittel errechnet worden. Der Heilerfolg ist prozentual verglichen, die vorherige Therapie mit anderen Antibiotica berücksichtigt und die Häufigkeit der Komplikationen beobachtet worden.

In der Tabelle I (S. 11) wurden die entzündlich gynäkologisch-geburtshilflichen Erkrankungen zusammengefaßt. Das Hauptkontingent stellen die fieberhaften Aborte. Bei den mit Sigmamycin und Tetracyclin behandelten Fällen handelte es sich meistens um solche, bei denen Symptome von sehr schweren Infektionen bestanden. Im allgemeinen leichter Natur waren die Fälle, die mit der Kombination Penicillin-Streptomycin behandelt wurden. Fast immer wandte man die konservative Therapie an, d.h., daß die Entfieberung abgewartet und erst dann der Uterus entleert wurde, wenn nicht eine zu starke Blutung zu aktivem Handeln zwang.

Aus den Zahlen der Tabelle I ergibt sich nun folgendes:

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges vergleichen wir meist die Behandlungsdauer. Sie ist mit 2,8 zu 2,5 Tagen fast übereinstimmend mit den meist

schweren Infektionen der Sigmamycintherapie und den im allgemeinen leichteren Fällen der Therapie mit der Kombination Penicillin-Streptomycin. Die Behandlung mit Tetracyclin mußte 3,9 Tage durchgeführt werden, da sie fast immer bei Komplikationen angewandt wurde.

Vergleicht man die Zeit bis zur Entfieberung, so ist sie bei der Sigmamycin- und Penicillin-Streptomycin-Therapie gleich, während sie bei der Tetracyclin-gabe mit vier Tagen um eineinhalb Tag länger ist. Als Fiebergrenze galten 38°C axillarer Messung.

Die stationäre Verweildauer differiert bei allen drei Antibiotica stark. Die Patientinnen der Sigmamycin-Behandlung konnten die Klinik vier Tage eher als die 12,4 Tage lang mit Tetracyclin behandelten verlassen. Bei der Therapie mit der Kombination Penicillin-Streptomycin konnten die Patientinnen schon nach 5,2 Tagen entlassen werden. Natürlich spielt hierbei auch wieder die unterschiedliche Schwere der Erkrankung eine große Rolle.

Die größte Schwierigkeit beim Vergleich der verschiedenen verwandten Antibiotica ist die unterschiedliche Dosierung. Um eine Norm zu finden, wurde die in der Literatur angegebene normale Tagesdosis zugrunde gelegt. Dabei wurde gleichgesetzt Dosis = D

Dosis = D	1,5	g	Sigmamycin	per os
	1,5	g	Sigmamycin	i.v.
	1	g	Tetracyclin	per os
	200	mg	Tetracyclin	i.m.
	1	g	Tetracyclin	i.v.
	1	g	Erythromycin	per os
	0,5	g	Streptomycin + 500.000 E	Pe i.m.

Man ist sich bei dieser Gleichsetzung voll und ganz bewußt, daß hierbei viele Punkte unberücksichtigt bleiben. So ist z.B. die Wirksamkeit auf die Darmflora bei peroraler Gabe von Tetracyclin wesentlich größer als bei der intramuskulären Applikation. Zehnmal höhere Blutspiegelkonzentrationen können mit intravenöser Gabe von Tetracyclin als mit maximaler oraler oder intramuskulärer Dosierung erzielt werden. Die normale Tagesdosis für Sigmamycin beträgt 1,5 g. Da der Oleandomycinanteil nur im grampositiven Gebiet

TABELLE I.

Diagnose: Fieberhafte Aborte und puerperale Infektionen post partum

Therapie	Kombination Tetracyclin- Oleandomycin	Tetracyclin	Kombination Penicillin- Streptomycin
Zahl der Patienten	64	30	138
Durchschnitts- alter	27,8	30,3	27,7
Behandlung nach Tagen im Mittel	1-6 2,8	1-12 3,9	1-5 2,5
Entfieberung nach Tagen im Mittel	1-7 2,5	2-13 4	1-5 2,7
Verweildauer nach Tagen im Mittel	4-15 8,6	5-27 12,4	3-18 5,2
Dosis = D	3,3	3,1	2,8
Therapie mit an- deren Antibiot.			
erfolglos	11 x	11 x	1 x
nicht erfolglos	2 x	2 x	1 x
Komplikationen	1 x Exanthem	1 x Exanthem	-
Erfolg sehr gut	60 = 94 %	27 = 90 %	132 = 96 %
gut	4 = 6 %	3 = 10 %	6 = 4 %
unbefriedigend	-	-	-

Die Mittelwerte sind das arithmetische Mittel

Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurde die normale Tagesdosis zugrunde gelegt und zwar wurde gleichgesetzt:

D = 1,5 g Sigmamycin per os
1,5 g Sigmamycin i.v.
1 g Tetracyclin per os
200 mg Tetracyclin i.m.
1 g Tetracyclin i.v.
0,5 g Streptomycin + 500.000 E Penicillin i.m.

wirksam ist, ist für den gramnegativen Bereich die Normaldosierung von Tetracyclin (1 g) unbedingt erforderlich.

Gehen wir nun von dieser Normdosis D aus, so differiert diese wenig. Für alle drei zur Diskussion stehenden Antibiotica ist sie bei den fieberhaften Aborten ca. 3.

Als Komplikationen traten bei je einer Patientin unter der Sigmamycin- und der Tetracyclingabe ein leichtes Arzneimittlexanthem auf, das durch die Anwendung antihistaminischer Substanzen nach sofortigem Absetzen des Medikamentes schnell wieder verschwand. Diese beiden Exantheme waren die einzigen bei allen mit Sigmamycin und Tetracyclin behandelten Patientinnen während des untersuchten Zeitabschnittes.

Eine vorherige Therapie mit anderen Antibiotica wurde sowohl beim Sigmamycin als auch beim Tetracyclin elfmal erfolglos versucht. Bei der Kombination Penicillin-Streptomycin geschah dies nur einmal.

Das Tetracyclin wurde verordnet, wenn trotz hoher Dosen von der Kombination Penicillin-Streptomycin die Temperatur weiter stieg. Zur Sigmamycin-Therapie wechselte man dann über, wenn Penicillin-Streptomycin und Tetracyclin das Fieber nicht senken konnten. Der Wechsel führte dann immer schnell zur Entfieberung. In zwei Fällen mußte man bei der erfolglosen Tetracyclintherapie einmal auf die Kombination Penicillin-Streptomycin und das andere Mal auf Sigmamycin umstellen, um einen drohenden Abort zu verhindern. In zwei Fällen führte das Sigmamycin nicht zum gewünschten Erfolg. Einmal bei einem Abortus incipiens febrilis m. II mit Endometritis. Das steigende Fieber ließ sich durch Penicillin-Streptomycin senken. Das andere Mal mußten bei einer Endometritis post partum mit Vulvaabszess hohe Dosen von Tetracyclin intramuskulär gegeben werden, um das akute Krankheitsbild zu normalisieren. Allerdings geschah dies, als noch kein Sigmamycin zur intravenösen Injektion zur Verfügung stand.

Bei allen drei Antibiotica war der Erfolg nie unbefriedigend, da immer eine Entfieberung eintrat, und es wurde - außer bei Intoxikationen mit Chemikalien - nie eine Patientin verloren. Versuchen wir das Ergebnis, indem wir uns auf den klinischen Verlauf stützen - Kriterien sind: schnelle Entfieberung, keine Beschwerden bei der zeitgemäßen Entlassung, normales Blutbild etc. -, prozentual auszudrücken, dann war es bei der Sigmamycintherapie in 94 %

der Fälle sehr gut und in 6 % gut. Die Tetracyclinfälle mit 90 % sehr gut und 10 % gut stehen an letzter Stelle, während die 96 % sehr guten und 4 % guten Fälle der Kombination von Penicillin-Streptomycin den besten Heilerfolg zeigen. Allerdings ist die Differenz im ganzen relativ gering.

Die Gegenüberstellung zeigt also folgendes Ergebnis:

Werden die fieberhaften Aborte mit Sigmamycin behandelt, dann wird Behandlungsdauer, Entfieberung und stationärer Aufenthalt gegenüber den mit Tetracyclin behandelten Fällen verkürzt; es wurden sogar die Ergebnisse der leichten bakteriellen Infektionen erreicht, die mit der Kombination Penicillin-Streptomycin behandelt worden sind.

In den wenigen Fällen, wo eine leichte Form einer beginnenden Puerperalsepsis (Endometris puerperalis) auftrat, wurde sofort antibiotisch behandelt und zwar mit einer ausreichenden Dosis, um eine richtige Puerperalsepsis gar nicht erst entstehen zu lassen. Diese Prophylaxe hat sich immer bewährt und schon seit Jahren wurde kein Fall von Wochenbettfieber in der hiesigen Klinik beobachtet. Früher wurde die Prophylaxe mit der Kombination Penicillin-Streptomycin getrieben, dann mit dem Tetracyclin und heute sehr oft mit dem Sigmamycin. Die Patientinnen, bei denen eine Endometritis puerperalis behandelt wurde, konnten fast immer zur normalen Zeit die Klinik verlassen.

Die Tabelle II (S. 14) enthält die zu vergleichenden Ergebnisse der mit unseren drei Antibiotica behandelten Adnexerkrankungen. Sie wurden unterteilt in Fälle ohne und mit parametrane Beteiligung.

Zunächst fällt auf, daß das Durchschnittsalter der Patientinnen, die an einer Adnexitis mit parametrane Ausbreitung litten, um sechs bis acht Jahre höher ist - also im dritten Lebensdezenium liegt - als das der durchschnittlich 25 jährigen Patientinnen, die an einer Adnexitis ohne parametrane Beteiligung erkrankten.

Wird die Behandlungsdauer die nur auf die Adnexe lokalisierten Infektionen betrachtet, so ist sie mit Sigmamycin am längsten. Sie beträgt sieben Tage, das ist ein Tag länger als bei der Tetracyclin- und zwei Tage länger als bei der Penicillin-Streptomycin-Therapie.

Die Entfieberung tritt bei den Sigmamycin-Patientinnen nach 4,7 Tagen ein, das ist zwei Tage kürzer als bei der Tetracyclin- und genauso lang wie bei der Penicillin-Streptomycin-Behandlung.

TABELLE II.

Diagnose: Adnexerkrankungen mit und ohne parametranne Beteiligung

Therapie	Kombination von Tetracyclin- Oleandomycin		Tetracyclin		Kombination von Penicillin- Streptomycin	
	ohne pa- rametr. Beteilig.	mit pa- rametr. Beteilig.	ohne pa- rametr. Beteilig.	mit pa- rametr. Beteilig.	ohne pa- rametr. Beteilig.	mit pa- rametr. Beteilig.
Zahl der Pati- en- tinnen	31	15	10	10	35	15
Durch- schnitts- alter	25,8	33,8	25,1	31,1	25,1	31,8
Behandlg.						
n. Tagen	2-27	2-14	2-12	4-13	2-11	3-16
i. Mittel	7	7	5,8	6,3	4,8	7,3
Entfiebe- rung						
n. Tagen	1-11	4-18	6-11	3-17	2-14	4-15
i. Mittel	4,7	11	6,7	9,9	4,6	9,3
Verweil- dauer						
n. Tagen	5-48	17-78	10-41	18-53	2-14	14-62
i. Mitte!	27,2	40,4	24,9	34,6	23,4	38
Dosis D	5,6	6,6	5,2	5	5,4	8,3
Therapie m. ande- ren An- tibiotica						
erfolglos	6 x	3 x	6 x	2 x	-	-
nicht erfolglos	-	-	2 x	1 x	1 x	
Komplika- tionen	1 x Nausea	-	-	-	2 x Exanthem	1 x Exanthem
Erfolg						
sehr gut	22=71%	5=33%	5=50%	2=20%	21=60%	4=27%
gut	8=26%	9=60%	4=40%	6=60%	13=37%	10=66%
unbefr.	1= 3%	1= 7%	1=10%	2=20%	1= 3%	1= 7%

Den Vergleich der Dosis führte man genauso durch, wie er in Tabelle I be-
schrieben wurde.

Die Verweildauer in der Klinik ist bei der Sigmamycintherapie mit 27 Tagen um zwei Tage länger als bei der Tetracyclin-Behandlung und um drei Tage länger als bei den mit Penicillin-Streptomycin behandelten leichteren Fällen.

Die Gesamtdosis mit 5,6; 5,2 und 5,4 differiert wenig.

Als Komplikation trat bei der Sigmamycingabe einmal eine Nausea auf, die aber trotz Weitergabe des Medikamentes am zweiten Tage verschwand. Bei den mit der Kombination Penicillin-Streptomycin behandelten Patientinnen beobachteten wir zweimal ein Arzneimittalexanthem, das aber nach sofortigem Absetzen des Präparates wieder zurückging.

Weiter folgt nun der Vergleich der Fälle, bei denen ein Therapiewechsel vorgenommen werden mußte, da der erwartete Erfolg ausblieb. Dreimal war das Sigmamycin dem Tetracyclin und dreimal dem Penicillin-Streptomycin überlegen. Die Tetracyclintherapie führte viermal bei mit Penicillin-Streptomycin vergeblich behandelten Patientinnen und zweimal bei nicht fieberfrei werden Sigmamycinfällen zum Heilerfolg. Bei den Penicillin-Streptomycin-Fällen wurde vorher kein anderes Antibioticum erprobt.

Bezeichnet man den Heilerfolg als sehr gut, bei dem nach möglichst kurzer Zeit die Geschwulst der Eierstöcke unter der Therapie ganz zurückgeht, und die Adnexe bei der Demissio ohne Beschwerden und nur noch straff sind, während die Blutsenkung und das Blutbild sich normalisiert haben, dann können wir bei der Sigmamycintherapie diese Note für 71 %, bei den mit Tetracyclin behandelten Patientinnen für 50 % und bei den mit Penicillin-Streptomycin behandelten für 60 % verleihen. Ein guter Heilerfolg ist dann erzielt worden, wenn die Geschwulst fast ganz zurückgegangen ist. z.B. von Kindskopfgröße auf Walnußgröße, und die Patientinnen sich sonst beschwerdefrei fühlen, und das Blutbild und die Blutsenkung noch nicht ganz die Norm erreicht haben. Gute Heilerfolge mit Sigmamycin bei 26 %, mit Tetracyclin bei 40 % und mit der Kombination Penicillin-Streptomycin bei 37 % der behandelten Patientinnen. Unbefriedigend sind solche Fälle, wo trotz eines langen Krankenhausaufenthaltes das Krankheitsbild sich nur wenig gebessert hat, und immer wieder Recidive auftreten und trotz Resistenzbestimmung der Krankheitserreger kein Antibioticum zum erstrebten Erfolg führt. Bei der Sigmamycintherapie haben wir eine Patientin im nicht ausgeheilten Zustand nach 48 Tagen entlassen müssen. Der kindskopfgroße Tumor war in dieser Zeit auf Kleinmandarinengröße zusammengeschrumpft und machte keine Beschwerden mehr. Die Temperaturen blieben dauernd subfebril. Auch bei der Tetracyclin- und Penicillin-Streptomycin-Therapie war je ein unbefriedigender Fall.

Weiterhin wurden die Adnexerkrankungen mit parametraner Beteiligung untersucht.

Die Dauer der Behandlung liegt bei allen drei Antibiotica um sieben Tage.

Die Entfieberung dauert bei der Sigmamycintherapie 11 Tage, das ist ein bis eineinhalb Tag länger als bei den mit Tetracyclin oder der Kombination Penicillin-Streptomycin behandelten Fälle. Allerdings wurde die Fiebergrenze bei 37,6°C axillarer Messung gelegt, um die häufigen subfebrilen Temperaturen mit zu erfassen. Deshalb werden diese Werte im Vergleich zu anderen Kliniken etwas höher liegen.

Auch die Verweildauer in der Klinik ist bei den mit Sigmamycin behandelten Patientinnen am längsten. Sie dauert 40,4 Tage, während sie bei den mit Tetracyclin behandelten 34,6 Tage und bei den mit Penicillin-Streptomycin behandelten 38 Tage beträgt.

Die Dosis des Sigmamycins ist 6,6, die des Tetracyclins 5 und die des Penicillin-Streptomycins 8,3.

Als Komplikation trat ein leicht zu behandelndes Arzneimittelexanthem durch die Penicillin-Streptomycingabe auf.

Wird das klinische Ergebnis nach den schon erwähnten Gesichtspunkten beurteilt, so war der Erfolg der Sigmamycintherapie bei 5 Fällen (33 %) sehr gut, bei 2 Fällen (20%) der Tetracyclinbehandlung und bei 4 Fällen (27 %) der Penicillin-Streptomycin-Therapie ebenso sehr gut. Ein guter Therapieerfolg wurde mit Sigmamycin bei 9 (60 %), mit Tetracyclin bei 6 (60 %) und mit Penicillin-Streptomycin bei 10 (66 %) Patientinnen erzielt. Die Fälle, wo der Heilerfolg nicht befriedigte, sind bei Sigmamycin einer (7 %), bei Tetracyclin 2 (20 %) und bei Penicillin-Streptomycin ebenfalls einer (7 %). Also vier Patientinnen verließen in nicht ausgeheiltem Zustand die Klinik. Ihr Krankheitsverlauf ist folgender:

Der Sigmamycin-Fall zeigte sich äußerst therapieresistent und kompliziert. Es handelte sich um eine Gravidität mens III. Beide Adnexe und die Parametrien waren infiziert. Ein Punktat des Douglasabszesses ergab bei bakteriologischer Prüfung eine Resistenz gegen Penicillin- und Erythromycin. Deshalb wurde von der Kombination Penicillin-Streptomycin auf Tetracyclin umgewechselt. Weiterer Fieberanstieg. Die Frucht ging in toto ab. Mehrmalige Punktionen des Abszesses führten zu keiner Entfieberung. Auch große Gaben

von Sigmamycin (im ganzen 32,5 g) brachten keine Temperaturen unter 38,1°C. Die Patientin wurde am 78. Tage mit einem pflaumengroßen Tumor und nicht normalisiertem Blutbild entlassen.

Bei den beiden Fällen der unbefriedigenden Tetracyclintherapie handelte es sich um eine Abszedierung der parametranen Infektion. Mehrmalige Punktionen führten nur zu einer passageren Entfieberung. Hohe Dosen von Penicillin-Streptomycin besserten das Krankheitsbild nicht. Das Sigmamycin war zu dieser Zeit noch unbekannt.

Der geringe Heilerfolg mit der Kombination Penicillin-Streptomycin war bei einer Patientin mit kindskopfgroßem Tumor zu beobachten. Die Temperaturen blieben konstant auf 38,3°C. Nach der Punktion wurde Tetracyclin und Sigmamycin kombiniert verordnet. Der Tumor recidierte nach fünf Tagen. Das Bakteriogramm ergab Unempfindlichkeit gegenüber Oleandomycin. Sigmamycin und Tetracyclin wurden abgesetzt. Unter der Penicillin-Streptomycin-Gabe kein völliger Rückgang des Tumors.

Zusammenfassend kann man sagen:

Bei der Salpingitis mit und ohne parametraner Beteiligung zeigte die Sigmamycintherapie einen ähnlich guten Wirkungsgrad wie die anderen angeführten antibiotischen Präparate.

Auffallend war, daß unter der Gabe von Sigmamycin die Häufigkeit der Abszedierung parametraner Infektionen so zurückgegangen ist, daß wir in dem untersuchten Zeitraum nur dann Douglasabszesse beobachten konnten, wenn die Patientinnen schon mit einem bestehenden Abszess eingeliefert wurden. Bei den akut fieberhaften Salpingiden - 50 % der Fälle waren eine Folge der Abtreibungsversuche - war unter der Sigmamycintherapie trotz der Schwere der Infektion die Entfieberung um zwei Tage verkürzt gegenüber den gleichwertigen Fällen der Tetracyclintherapie. Die leichteren Infektionen, die mit der Kombination Penicillin-Streptomycin behandelt wurden, entfieberten genauso rasch wie die komplizierten Sigmamycin-Fälle.

Ein sehr guter Heilerfolg mit Sigmamycin soll noch beschrieben werden. Dieser Fall sprach auf eine vorherige Penicillin-Streptomycin- und Tetracyclin-Therapie nicht an.

22jährige Patientin. Diagnose: Adnexitis acuta post abortum mit parametraner Beteiligung. Krankheitsverlauf: Einweisung mit 39,5°C Fieber. Zuerst

eine Mill. E Penicillin und 1 g Streptomycin. Fieber steigt weiter auf 40°C. Drei Tage je 500 mg i.v. Tetracyclin. Fieber fällt und bleibt auf 38,5°C. Dann Gabe von Sigmamycin. Zuerst 1 g peroral und dann am gleichen Tage eine Infusion mit 500 mg i.v. Am Abend ist die Temperatur auf 37,6°C gefallen. Die mandarinengroßen Tumoren sind bei der Entlassung am 50. Tag völlig verschwunden. Die Patientin verläßt die Klinik ganz ohne Beschwerden. Die Blutsenkung von 70/80 normalisierte sich auf 5/12 und die Leukocyten von 16550 auf 7000.

In Tabelle III (S. 19) wurden die postoperativ aufgetretenen bakteriellen Infektionen zusammengefaßt. Es handelte sich dabei sowohl um abdominelle wie auch um vaginale Operationen. Verglichen wurde hier nur das Sigmamycin mit dem Tetracyclin. Die Fiebergrenze lag bei 38°C axillarer Temperaturmessung. Die Beobachtungszeit betrug drei Monate. Um den Vergleich der stationären Verweildauer zu ermöglichen, wurden nur ähnlich gelagerte Fälle herangezogen, da sonst durch die an und für sich unterschiedliche Heilungsdauer nach den operativen Eingriffen ein falsches Bild entstehen würde.

Die Dauer der Behandlung war bei der Sigmamycin- mit fünf Tagen um einen Tag länger als bei der Tetracyclin-Therapie.

Die Entfieberung mit fünf Tagen war bei beiden Medikamenten gleich.

Die Verweildauer in der Klinik war unter der Gabe von Sigmamycin um drei Tage länger als bei der Tetracyclin-Behandlung.

Die Dosis D des Sigmamycins betrug 3,6 und die des Tetracyclins 4,8. Bei den operativen Fällen wurden die beiden Antibiotica zum Teil auch i.v. appliziert.

Ein Fall, wo das Sigmamycin zu einem guten Heilerfolg führte, sei noch erwähnt.

Patientin 24 Jahre. Diagnose: Pyosalpinx, Gravidität mens III. Verlauf: Salpinxektomie mit prophylaktischer Gabe von der Kombination Penicillin-Streptomycin.

Postoperativ trat Fieber auf, das auch nach Infusionen von Tetracyclin (drei Tage lang je 1000 mg i.v.) nicht sank. Es kam zum Abort, und eine Abrasio mußte durchgeführt werden. Wieder hohe Temperaturen. Man

TABELLE III.

Diagnose: Postoperative Komplikationen durch bakterielle Infektionen

Therapie	Kombination Tetracyclin- Oleandomycin	Tetracyclin
Zahl der Patienten	9	11
Durchschnitts- alter	40	34
Behandlung nach Tagen im Mittel	3-7 5	1-3 4
Entfieberung nach Tagen im Mittel	1-6 5	2-10 5
Verweildauer nach Tagen im Mittel	18-51 33	18-47 30
Dosis = D	3,6	4,8

Beobachtungszeit: 3 Monate

wechselte zur Sigmamycintherapie über. Sieben Tage wurde pro Tag 2 g verordnet. Die Temperatur sank nach zwei Tagen. Die Patientin verließ am 47. Tag in sehr gutem Allgemeinzustand die Klinik.

Eine kurze Zusammenfassung des Vergleichs:

Das Sigmamycin zeigte sich in seiner Wirkung bei postoperativ aufgetretenen bakteriellen Infektionen dem Tetracyclin durchaus ebenbürtig.

Unter den Infektionen, die in der Frauenklinik auftreten, spielt die Mastitis puerperalis immer noch eine wichtige Rolle. Überall in der Welt hat ihre Häufigkeit in den letzten Jahren zugenommen. Sie wird in den meisten Fällen hervorgerufen durch den gegen mehrere Antibiotica resistenten Staphylokokkus aureus pyogenes. Dieser befindet sich fast immer in der Luft des Krankenhauses, an den Händen des Pflegepersonals, im Rachen der Säuglinge in 90 % der untersuchten Fälle und auf den Brustwarzen der Wöchnerinnen in 80 % der Fälle. Nach diesen Untersuchungen überlegte man eine Prophylaxe der Mastitis. Wie Willi Schulz aus Hamburg berichtete, hat er seit drei Jahren eine allgemeine Prophylaxe mit einer 3%igen Aureomycinsalbe durchgeführt. In diesem Zeitraum trat bei ihm kein Fall einer Mastitis auf. Hier in der I. Münchner Frauenklinik ist man bestrebt, den Beginn einer Mastitis so früh wie eben möglich zu erfassen. Man beginnt bei geringstem Fieberanstieg, beim kleinsten tastbaren Infiltrat mit der sofortigen Therapie. In den meisten Fällen wurde Erythromycin mit gutem Erfolg gegeben. Natürlich haben wir die Wirksamkeit des Sigmamycins auch bei der Mastitis beobachtet und mit der des Erythromycins verglichen.

Wie aus Tabelle IV (Seite 21) zu ersehen ist, wurde die Mastitis in die infiltrierende und die abszedierende Form unterteilt. Diese Sonderung wurde nachträglich gemacht, da zu Beginn der Krankheit ihr Verlauf nicht abzusehen war. 22 Fälle der Sigmamycintherapie wurden mit 22 Parallelfällen der Erythromycinbehandlung verglichen. Es zeigte sich, daß bei rechtzeitigem Therapiebeginn - sei es mit Sigmamycin oder mit Erythromycin - eine Rückbildung des Infiltrates festzustellen war.

Zuerst werden die nur infiltrierenden Mastitiden verglichen.

Fast alle Daten stimmen überein.

Die Behandlung dauerte mit beiden Antibiotica ca. drei Tage, die Entfieberung zweieinhalb Tage, die Verweildauer in der Klinik war rd. fünfeinhalb

TABELLE IV.

Diagnose: Mastitis puerperalis

Therapie	Kombination von Tetracyclin-Oleandomycin		Erythromycin	
Erkrankung	Infiltration	Abszedierung	Infiltration	Abszedierung
Zahl der Patienten	8	14	12	10
Durchschnittsalter	24,6	24,2	24,3	24,1
Behandlung nach Tagen im Mittel	2-4 3,1	2-8 3,2	2-4 3	2-10 3,5
Entfieberung nach Tagen im Mittel	2-3 2,5	1-10 5,5	2-3 2,5	2-10 6
Verweildauer nach Tagen im Mittel	5-10(1x20) 5,5	6-22 11	4-9 5,8	8-24 12
Durchschnittliche Dosis = D	3,3	3,6	4,7	5,2
Erfolg				
sehr gut	8 = 100%	11 = 79%	12 = 100%	8 = 80%
gut	-	3 = 21%	-	2 = 20%
unbefriedigend	-	-	-	-

Die Krankenhaustage beziehen sich nur auf die Mastitis. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt von 20 Tagen war durch eine hinzugekommene Grippe bedingt und zählt deshalb nicht mit.

Tage. Die Durchschnittsdosis D betrug beim Sigmamycin 3,3 und beim Erythromycin 4,7.

Bei den Formen der Mastitis, wo es zu einer Abszedierung kam, dauerte die Therapie mit beiden Antibiotica ca. dreieinhalb Tage. Die völlige Entfieberung trat nach fünf bis sechs Tagen ein. Die Verweildauer im Krankenhaus war bei der Sigmamycintherapie um einen Tag kürzer als die zwölf-tägige der Erythromycinbehandlung.

Die Dosis D betrug beim Sigmamycin 3,6 und beim Erythromycin 5,2. Durchschnittlich mußte der Abszess zweimal incidiert werden, ehe sich eine Heilungstendenz zeigte. Wurde zur gleichen Zeit Sigmamycin appliziert, so stieg die Temperatur meist nicht.

Versuchen wir wieder, den Erfolg der Heilung bei der abszedierenden Mastitis prozentual auszudrücken, so sieht das folgendermaßen aus:

Bei 79 % der Sigmamycinfälle war er sehr gut, bei 21% gut; bei 80 % der Erythromycinfälle war er ebenfalls sehr gut, bei 20 % war er gut, d.h., daß die operativen Eingriffe mehrmals wiederholt werden mußten und die Heilung verzögert war. Unbefriedigend war kein Fall der hier angeführten 44 Patientinnen, die an Mastitis puerperalis erkrankt waren.

Geben wir wieder ein zusammenfassendes Urteil über den eben erwähnten Vergleich ab, so lautet es:

Beide Antibiotica - das Sigmamycin und das Erythromycin - zeigten sich in ihrer Wirkung gleich gut.

Eine wichtige Rolle bei der Heilung der Mastitis puerperalis spielt, wie schon erwähnt, der rechtzeitige Therapiebeginn. Es konnte nämlich eine verzögerte und erschwerte Heilung beobachtet werden, wenn mit der Behandlung zu spät begonnen wurde, weil die konservativ abwartende Therapie zu lange ausgedehnt wurde oder die Patientinnen ihre Schmerzen verschwiegen. Nach Gross tritt die Mastitis dann in ein latentes Stadium. Die Abszedierung erfolgt langsamer und zu einer völligen Resorption des Infiltrates kann es nicht mehr kommen. Daraus ist zu folgern: Wird die Behandlung der Mastitis mit Antibiotica nicht rechtzeitig begonnen, so kann der Schaden oft größer als der Nutzen sein.

Schlußfolgerung.

In einem Zeitraum von zwei Jahren (Dezember 1955 bis Dezember 1957) wurden 412 mit Antibiotica behandelte Krankheitsfälle erfaßt, von denen 141 mit Sigmamycin, 61 mit Tetracyclin, 188 mit der Kombination Penicillin-Streptomycin und 22 mit Erythromycin in einer vergleichenden Untersuchung gegenübergestellt wurden.

Das Krankengut bestand aus:

1. Fieberhaften Aborten und puerperalen Infektionen post partum,
2. Adnexitiden,
3. postoperativen Infektionen,
4. Mastitiden.

Die Behandlungsdauer betrug für Sigmamycin 5,4 Tage, für Tetracyclin 4,7 Tage und für Penicillin-Streptomycin 4,8 Tage.

Die Entfieberung trat bei Sigmamycingabe nach 5,8, bei Tetracyclin nach 4,7 und bei Penicillin-Streptomycin nach 5,5 Tagen ein.

Die angewandte Gesamtdosis ergab Vergleichszahlen von 4,5 zu 4,5 zu 4,8.

Vergleichsuntersuchungen von Sigmamycin gegenüber Erythromycin ergaben keine verwertbare Differenz. Zieht man in Betracht, daß Sigmamycin hauptsächlich bei schweren und schwersten Infektionen, Tetracyclin meist bei schweren und Penicillin-Streptomycin häufig bei leichteren Fällen zur Anwendung kam, so ergibt sich, daß die oben angeführten Zahlen bezüglich Behandlungszeit, Entfieberungsdauer und Dosierung positiv für Sigmamycin zu werten sind. Deutlicher kann dies noch gemacht werden, wenn man die Versager der Penicillin-Streptomycin-Therapie (7) und die der Tetracyclin-Therapie (16), die anschließend erfolgreich mit Sigmamycin behandelt werden konnten, herausstellt.

Die Verträglichkeit des Sigmamycins war bis auf zwei Fälle (flüchtiges Exanthem, rasch vorüber gehende Nausea) sehr gut. Um Durchfälle zu vermeiden, wurde Tetracyclin peroral an der Klinik nicht verwandt; nach Sigmamycingaben per os aber traten sie nicht auf. Weiterhin soll daran gedacht werden, daß die allgemeine Resistenzlage sich besonders in den letzten Jah-

ren erheblich verschlechtert hat, und die Mehrzahl der mit Sigmamycin und Tetracyclin behandelten Krankheitsfälle in das Jahr 1956/57 fielen. Wenn es auch nicht möglich war, die klinischen Untersuchungen im großen Maßstabe durch bakteriologische Kontrollen zu untermauern und somit zu Fragen der Resistenzverzögerung und des synergistischen Effektes der Antibiotica-Kombination Tetracyclin-Oleandomycin (Sigmamycin) Stellung zu nehmen, so konnte doch aus den hier beschriebenen Untersuchungen die Gleichwertigkeit und teilweise Überlegenheit des Sigmamycins gegenüber Tetracyclin und Penicillin-Streptomycin klinisch festgestellt werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Das Resistenzproblem führte die Forschung zu der Kombination von Antibiotica, deren Einzelkomponenten verschiedene Angriffspunkte besitzen. Eine neue Kombination ist das Sigmamycin, das aus Tetracyclin und Oleandomycin im Verhältnis 2 : 1 besteht.

Seine klinische Wirksamkeit wurde verglichen mit der des Tetracyclin, des Penicillin-Streptomycin und des Erythromycin.

Das beobachtete Krankengut stammte hauptsächlich aus dem gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich. Bei den postoperativ aufgetretenen bakteriellen Infektionen wurde das Sigmamycin nur dem Tetracyclin und bei den Mastitiden nur dem Erythromycin gegenübergestellt.

Die Auswertung der Untersuchungen ergab, daß das Sigmamycin bezüglich Behandlungszeit, Entfieberungsdauer und Dosierung dem Tetracyclin und der Kombination Penicillin-Streptomycin durchaus ebenbürtig wenn nicht überlegen war. Die Heilerfolge bei den Mastitiden waren mit Erythromycin und mit Sigmamycin gleich gut.

Sieben Versager der Penicillin-Streptomycin- und sechzehn der Tetracyclin-Therapie konnten erfolgreich mit Sigmamycin behandelt werden.

Die Verträglichkeit war auch bei hohen Dosen sehr gut.

LITERATURVERZEICHNIS

Persönliche Berichte von klinischen Prüfern
an Pfizer

Knörr, K.

Zur Therapie mit Breitspektrum - Antibio-
tica in der Gynäkologie
Medizinische 1955, 1673-76

Lohss, F.

English, A.R.,
Mc Bridge,
van Halsema,
Carlozzi

Biologic Studies on PA 775; A Combination
of Tetracyclin and Oleandomycin with
Synergistic Activity
Antib. + Chemo. 6 : 511 (Aug.)1956

Welch, H.

A Rational Approach to Combined Antibio-
tic Therapy
Antibiotic + clinical Therapy Vol. III
No. 6 Nov. 1956

Winton, S.
Chessrow M.B.

A Clinical Study of Combines Chemothe-
rapy: Tetracyclin and Oleandomycin
Antibiotics Annual 1956/7 55-62

Sobin, B. A.
English, A.R.
Celmer, W. B.

PA 105 - Oleandomycin - a new antibiotic
Antibiotics Annual 1954/55, New York,
Medical Encyclopedia Inc. 1955, p. 827

Ross, S.

PA 105, a new antibiotic; some clinical
observations
Antibiotics Annual 1955/56, p. 600

Needham, G.
Gerach, J.

Labory Studies of Oleandomycin
Aus: Sections of Bacteriology and of
Medicine Mayo Clinic, Rochester
16. Aug. 1956

Kane Greene

Oleandomycin-Project-Review
Vortrag anläßl. d. vierteljährl. Antibiotica-
Symposions 17. -19. 10. 1956

- Kane
Sigmamycin-Project Review
Vortrag anläßl. d. vierteljährl. Antibiotica-Symposions 17.-19.10.1956
- Baadj, A.
Corbin, E.
Prigot, A.
Observations the Absorption, Diffusion and Excretion of Oleandomycin in Humans. A Preliminary Report
Vortrag anläßl. d. vierteljährl. Antibiotica-Symposions 17.-19.10.1956
- Lacaille, R. A.
Prigot, A.
Combinations of Oleandomycin with Oxy-tetracyclins and Tetracyclins in the Treatment of soft Tissue Infections
Vortrag anläßl. d. vierteljährl. Antibiotica-Symposions 17.-19.10.1956
- Walter, A. M.
Heilmeyer L.
Antibiotica Fibel
Thieme-Verlag, Stgt. 1954
Seite 2-12
- Stephens et all,
Woodward,
(Harvard-University)
Tetracyclin - a new Antibiotic
Journal of American Society, 74, 4976, 1952
- Hesse, W.
Referat
Die Bedeutung der Sensibilitätsteste für die gezielte Antibiotische Therapie
Die Therapiewoche III 494 (1952/1953)
- Hagen, H.
Scheffler, H.
Erste klinische Erfahrung mit Oleandomycin und dem Doppelspektrum-Antibioticum Sigmamycin
Medizinische April 1957 Nr. 14 S. 477
- Carter, G. H.
Maley, M. C.
Application of Tetracycline-Oleandomycin and of Oxytetracyclin-Oleandomycin in Clinical Practice. A Preliminary Report
Antibiotics Annual 1956/57. 51-54

- Brodhage, H. Bakteriologische In-vitro-Versuche mit einer Kombination von Tetracyclin und Oleandomycin (Sigmamycin)
Schweizer Rundschau für Medizin
Nr. 26, 579-581, 27.6.1957
- Kaiser, J. A. Oleandomycin - Tetracyclin:
Mazzarina, C. Toxicity in Experimental Animals
Bajek, E. M. Antibiotics + Chemotherapy 7,
Pan, S. Y. 255 - 259
- Fairbrother, R. W. In-Vitro Activity of Sigmamycin
Sonthall, I. E. (A Combination of Tetracycline and Oleandomycin)
Lancet 273, 974-976

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Privatdozent Dr. med. G. Döring für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die wertvolle Unterstützung, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Auch danken möchte ich Herrn Dr. med. J. von Hertlein für die Beratung während meiner Arbeiten.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich am 19.8.1931 in Köln als einziges Kind des Zollrats Georg Wendleder und seiner Frau Maria, geborene Loser. Mit drei Jahren übersiedelte ich nach Wuppertal, wo ich die Volksschule und das neusprachliche Gymnasium besuchte. Nach dem Abitur im Jahre 1952 studierte ich zuerst in Köln Philologie und wechselte ein Jahr später zur Medizin über. Nach fünf Semestern legte ich im Oktober 1955 meine ärztliche Vorprüfung ab. Von den klinischen Semestern studierte ich fünf in München und eins in Wien. Ende des Jahres 1958 habe ich mich zum Staatsexamen gemeldet.

